

Chimie Orga - Cours 1B : Isomérisation et Stéréochimie

IV / Isomérisation et stéréoisomérisation

Des isomères sont des espèces chimiques de même formule brute et l'on distinguera :

Isomère de constitution: qui diffèrent par l'ordre ou la nature des liaisons

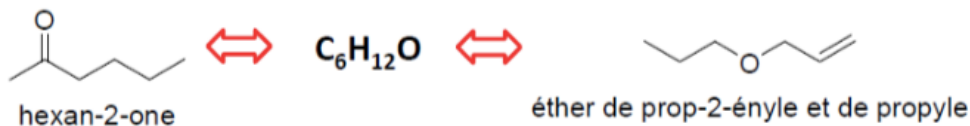
Stéréoisomères: ordre et nature des liaisons sont identiques (même connectivité entre atomes) mais la disposition des atomes dans l'espace est différente.

A/ Les différents types d'isomérisation planes :

Ces isomérisation ne sont pas tridimensionnelles, elles sont repérables avec les représentations planes (semi-développée, développée, topologique cf. fiche 1A)

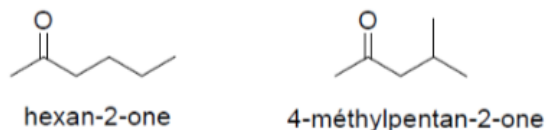
Isomérisation de constitution (= de fonction): composés qui partagent la même formule brute, mais pas la même fonction chimique :

Ces deux molécules ont la même formule brute ($C_6H_{12}O$), mais les fonctions et les chaînes sont différentes (cétone vs éther ; hexane vs propyle et prop-2-ényle)



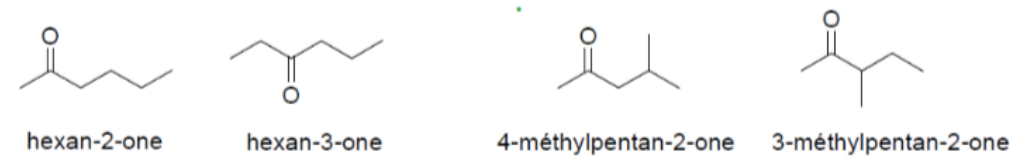
Isomérisation de chaîne: composés qui partagent la(les) même(s) fonction(s) chimiques mais avec un squelette différent.

Ces deux molécules ont la même formule brute ($C_6H_{12}O$) et fonction (cétone), mais leurs chaînes sont différentes (hexane vs 4-méthylpentane)



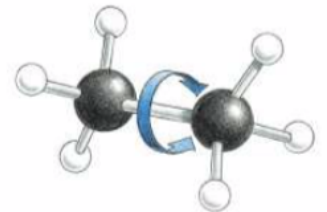
Isomérisation de position: même(s) fonction(s) chimique(s), même squelette mais fonctions ou substituants sur des positions différentes

Ces deux molécules ont la même formule brute ($C_6H_{12}O$), fonction (cétone) et chaîne mais pour les molécules de gauche et de droite les fonctions et les méthyles réciproquement sont positionnés différemment.



B / Les stéréoisomères (isomérisation spatiale) :

La stéréoisomérisation concerne des molécules qui partagent la même formule développée mais qui diffèrent dans l'arrangement de leurs atomes dans l'espace. Elles ne sont pas repérables avec les représentations planes comme tout à l'heure, il faut utiliser des représentations spatiales (Cram, Newman, Fischer) pour les voir.



Stéréoisomère de conformation = conformère :

position dans l'espace de ses atomes constitutifs, lorsque celle-ci peut varier par suite de rotations autour de liaisons simple (σ , sigma, C-C). Le passage d'un conformère à l'autre nécessite peu d'énergie, car modifie la structure sans casser de liaison.

Stéréoisomère de configuration: la disposition dans l'espace de ses atomes constitutifs change, sans tenir compte des différences liées aux rotations autour de liaisons simples. Le passage d'un isomère à l'autre nécessite beaucoup d'énergie, car on a besoin de casser des liaisons.

Les stéréoisomères de conformation

➤ Composés acycliques = linéaires

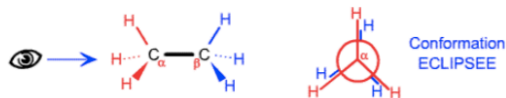
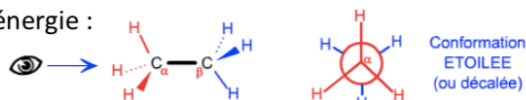
Il y a rotation libre autour de la liaison simple σ .

Molécule d'éthane $\text{CH}_3\text{-CH}_3$

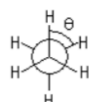
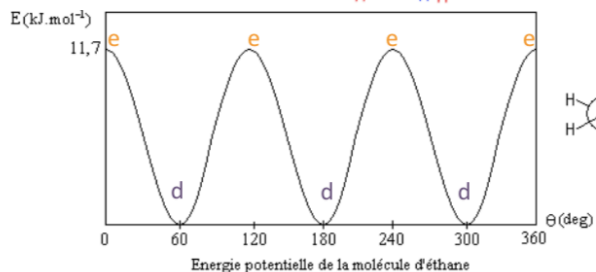
Conformation décalée = étoilée : les atomes sont les plus éloignés les uns des autres (pas superposés en vue de Newman). C'est le conformère le plus bas en énergie, le plus stable, car avec le minimum d'interaction, le moins de gêne stérique, donc majoritaire. On peut le voir sur le diagramme, (d) est au minima d'énergie.

Conformation éclipsée : lorsque les atomes sont les plus proches. C'est le conformère le plus haut en énergie, le moins stable, avec une grosse gêne stérique. Sur le diagramme (e) est au maxima d'énergie.

Conformation décalée plus basse en énergie :
Conformère le plus stable

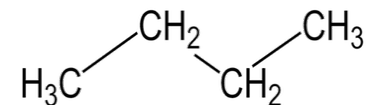


Conformation éclipsée



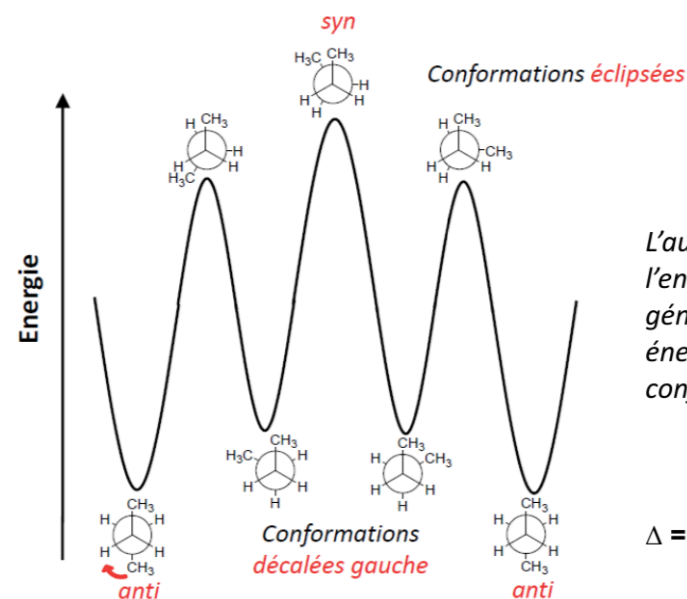
L'angle dièdre θ : paramètre pour évaluer la variation d'énergie potentielle associée à la déformation moléculaire par rotation interne.

Molécule de butane



Le cas se complique car les deux C centraux ne sont plus accrochés à trois atomes H équivalents mais à deux H et un CH_3 . Les groupements CH_3 sont plus encombrants. La gêne stérique est donc maximisée entre deux CH_3 .

On a quatre types de conformation de la plus stable à la moins stable (se référer au diagramme) :



L'augmentation de l'encombrement stérique génère une surcharge énergétique dans les conformations éclipsées

$$\Delta = 25 \text{ kJ.mol}^{-1}$$

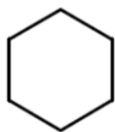
Conformation anti : la plus stable, les deux CH_3 sont totalement opposés.

Décalée = étoilée : un peu moins stable, car les deux CH_3 sont plus proches ; c'est la gêne stérique.

Éclipsée : encore moins stable.

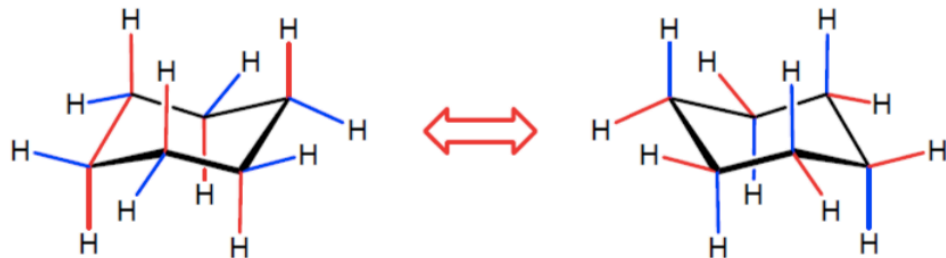
Syn : le maximum de la gêne stérique.

➤ Composés cycliques, le cyclohexane et ses dérivés

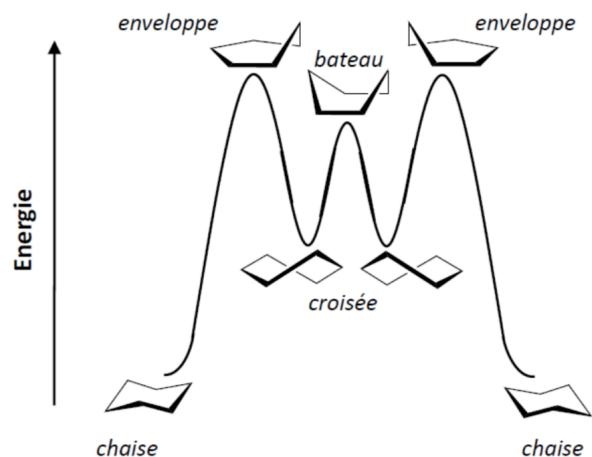


Tous les atomes de carbone sont hybridés sp^3 => géométrie tétraédrique. Pour respecter les angles au centre (109.25°), limiter l'encombrement stérique et relâcher la tension de cycle, le cyclohexane n'est donc pas plan.

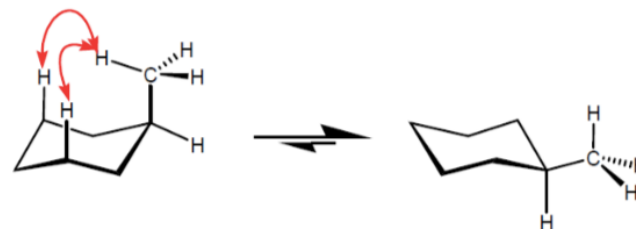
Les conformères de type chaise : sont les plus stables, ils représentent environ **99%** de la population. Sous sa forme chaise le cyclohexane présente deux types d'hydrogène : ceux en position **axiale** (verticale par rapport au cycle, en rouge sur la 1ere figure) et ceux en position **équatoriale** (horizontale, en bleu sur la 1ere figure).



En passant d'une chaise à l'autre, les positions s'échangent, les substituants qui étaient en position équatoriale passent en axiale. En passant par d'autres conformères : enveloppe, croisée, bateau.

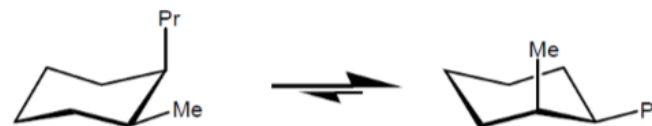


Si présence d'un substituant sur le cycle : la structure la plus basse en énergie correspondra à celle où le maximum de substituants sont en position équatoriale, car on a moins d'encombrement stérique.



Déstabilisation en position axiale à cause d'**interactions 1,3-diaxiales**.

Plus le substituant est volumineux plus la déstabilisation est importante, il est donc préférable que le substituant le plus volumineux soit en position équatoriale. C'est donc la 2ème molécule qui est la plus stable. (Me = Méthyl = 1C, Pr = Propyl = 3C)



Y'a pas de fatigue qui soit !!!

Les stéréoisomères de configuration

Deux cas présentés ici autour de centres stéréogènes :



o **Stéréoisomères de configuration ABSOLUE dus aux carbones asymétriques (C*)** : Atome de carbone dans un environnement asymétrique : hybridé sp³ avec quatre substituants A, B, C, D différents.



o **Stéréoisomères de configuration RELATIVE dus aux doubles liaisons (C=C)** : substituée par au moins deux groupes différents sur chaque atome de carbone (ici A et H/ B et H).

Problème : Même formule brute, développée (connectivité) mais structure 3D différentes : comment les nommer ?

➤ La configuration absolue ou R/S

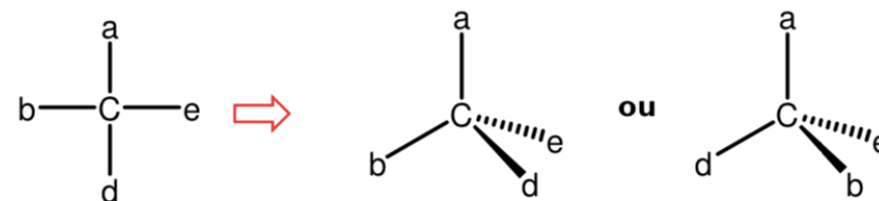
Elle concerne les molécules qui possèdent un **atome hybridé sp³ tétraédrique asymétrique**, c'est-à-dire qui est lié à quatre groupements de nature différente.

Les exemples les plus couramment rencontrés concernent le **carbone** mais peuvent également s'appliquer au **souffre** et au **phosphore**

NB : pas à l'azote, sauf dans le cas des ammoniums (=NH₄⁺)

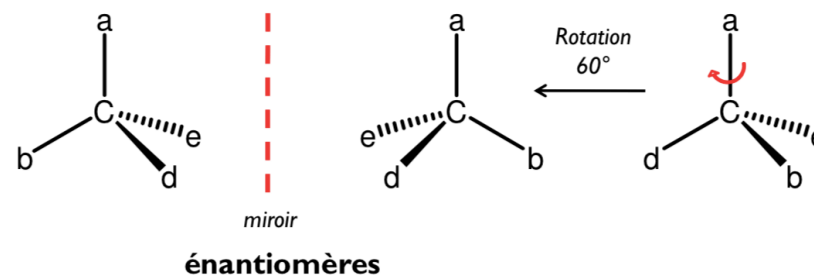
Il existe seulement **deux configurations possibles** pour un carbone asymétrique. Pour passer de l'une à l'autre, il est nécessaire de « **casser** » ou d'interchanger deux liaisons.

NB : La rotation autour des liaisons et l'angle de vue n'ont aucun effet sur la configuration !!!



On va avoir besoin de cette définition :

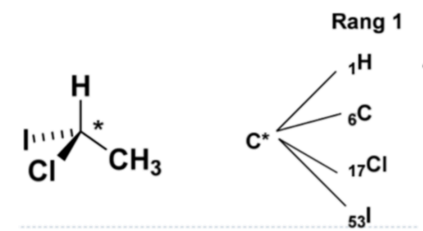
Énantiomère : deux molécules qui sont non-superposables mais images l'une de l'autre dans un miroir.



Déterminer la configuration absolue +++

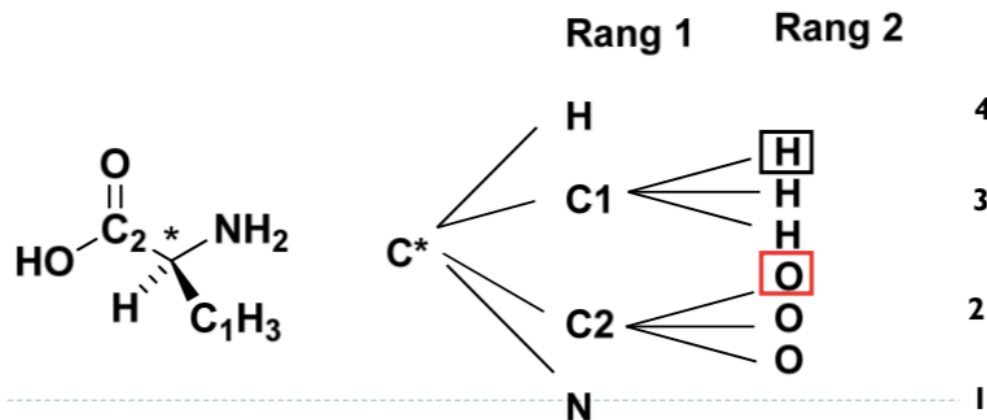
Pour caractériser un carbone asymétrique, on va utiliser les règles de **Cahn-Ingold-Prelog (CIP)** qui permettront de déterminer si l'arrangement des substituants autour du centre stéréogène est de **configuration absolue R** ou **S**. Elles consistent à classer les substituants des centres stéréogènes en suivant des conventions établies :

Règle 1 : Un ordre de priorité des atomes et des groupements (A, B, C et D) est établi par valeur décroissante du numéro atomique Z (et du nombre de masse A pour distinguer les isotopes).



Règle 2 : S'il y a indétermination au niveau du premier atome, il faut examiner les atomes du second rang (voir encore plus loin) auxquels la règle 1 est appliquée à nouveau.

Règle 3 : Dans le cas de liaisons multiples (doubles, triples), l'atome lié est répété (deux, trois fois) en faisant apparaître les atomes fictifs ou fantômes entre parenthèse.

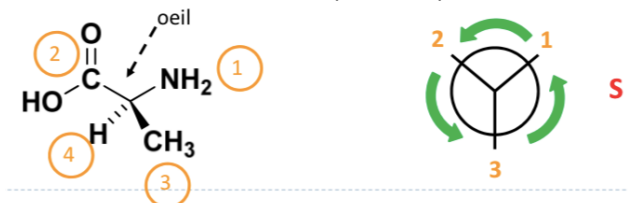


Une fois le classement des substituants effectués : 1>2>3>4 on projette sur un plan perpendiculaire à l'axe de la liaison C*-4.

Si 1-2-3 tourne dans le sens direct ou des aiguilles d'une montre : carbone de configuration **R** (Rectus).



Si 1-2-3 tourne dans le sens indirect : **S** (Sinister).



Astuce : Pour simplifier la dernière démarche. On projette la liaison C*-4 en arrière du plan, ce qui est assez pratique avec la représentation de Newman. Si le groupement le **moins prioritaire** (4) est **en avant** du plan, on peut regarder directement le **sens** de rotation puis **on l'inverse** (si on trouve R, on aura en réalité S).

Mnémono : Grandeur du Z des atomes :

Irène Braqua Calmement Son Flingue On Nous Cacha à l'Hôtel

→ I > Br > Cl > S > F > O > N > C > H

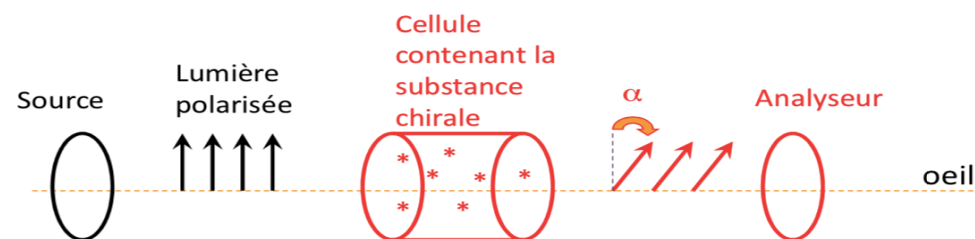
Chiralité définition et exemple

Une molécule (ou un objet) est dite « chirale » lorsque son image dans un miroir ne peut lui être superposée. Il en est ainsi pour un grand nombre de molécules d'intérêt biologique comme les sucres, les acides aminés, les acides nucléiques. Celles-ci présentent souvent une configuration bien déterminée. La vie n'aurait pas pu apparaître dans un univers symétrique.



Une molécule chirale et son image possèdent les mêmes propriétés **physiques, chimiques** mais des **propriétés biologiques différentes**.

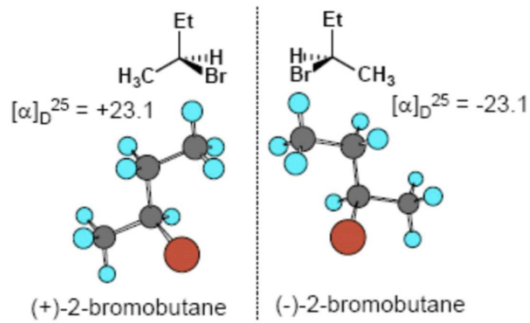
Une molécule chirale a la propriété de dévier la lumière polarisée. On parle d'**activité optique** comme première manifestation de la chiralité. Ainsi, une molécule chirale sera optiquement active.



α se nomme le pouvoir rotatoire de la substance :

- Si α est positif la substance est **dextrogyre** : (+)
- Si α est négatif la substance est **lévogyre** : (-)

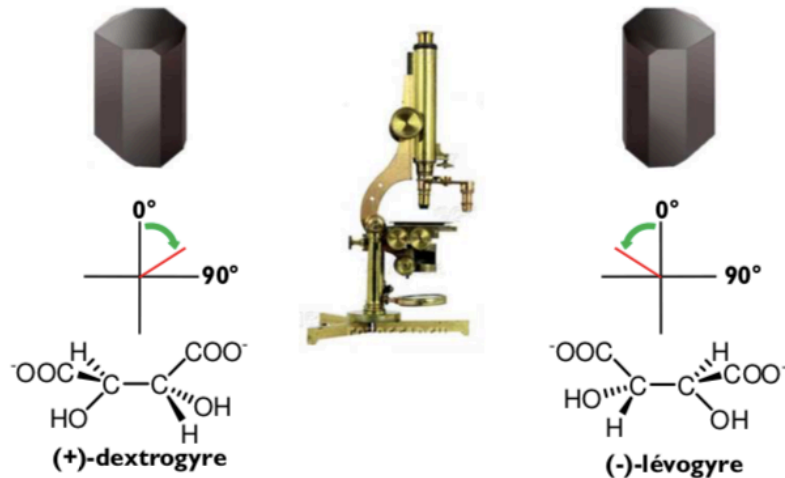
$$\text{Loi de Biot : } [\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{dm \cdot l \cdot c} \quad \text{g.mL}^{-1}$$



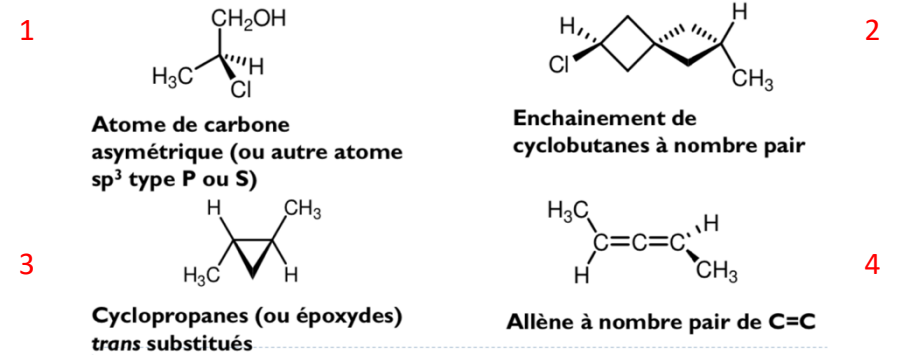
La mesure du pouvoir rotatoire de la molécule est dépendante de la longueur de la cellule et de la concentration de l'échantillon dans la cellule. La grandeur caractéristique est le **pouvoir rotatoire spécifique** $[\alpha]$ qui ne dépend plus que de la température et de la longueur de la lumière.

Deux énantiomères ont un pouvoir rotatoire spécifique de même valeur mais de signe opposé.

L'expérience de Pasteur (1849) : séparation des (+) et (-) de tartrate. Pasteur est le premier à avoir mis en évidence la chiralité. En observant sous microscope, des sels d'acide tartrique, il s'est aperçu que certaines formes faisaient tourner la lumière dans un sens et l'autre dans l'autre sens.

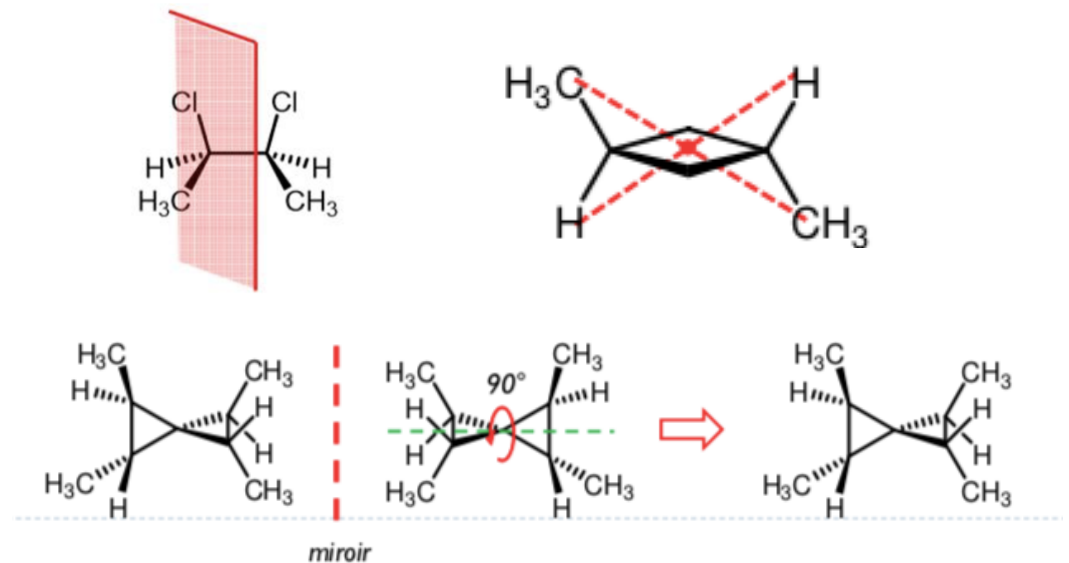


Tout objet chiral a la propriété de dévier la lumière polarisée. Pour cela il doit répondre à certains critères d'asymétrie, c'est-à-dire porter en son sein au moins un centre stéréogène. Comme ces molécules ci-dessous :



1 : Une molécule possédant un seul C^* est toujours chirale
 2 et 4 : Une molécule sans C^* peut être chirale, celle-ci l'est, car il est impossible de la superposer à son image dans un miroir.
 3 : Une molécule possédant plus d' $1C^*$ peut être chirale, celle-ci l'est, même raison que 2.

Attention : un objet chiral ne doit posséder aucun : **plan de symétrie, centre de symétrie, axe impropre.**
 Comme ces molécules ci-dessous qui sont donc achirales :

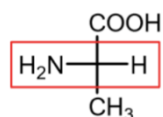


Récap des différentes façons d'exprimer la chiralité

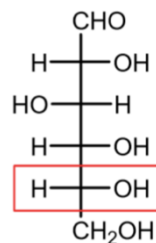
Activité optique : dextrogyre = (+) = (d) ou lévogyre = (-) = (l)

Configuration absolue : (R) = rectus ou (S) = sinister

Dénomination de Fischer : (D) ou (L) donnée par le C* de plus fort indice (cf. biochimie)



L-Alanine



D-Glucose

Quelques définitions :

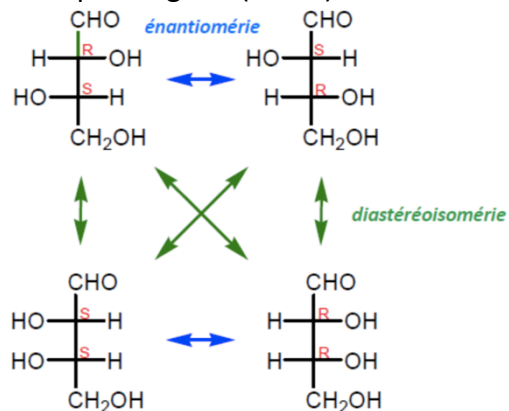
Une molécule avec **n atomes de C*** peut avoir jusqu'à **2ⁿ stéréoisomères**.

Diastéréo-isomères: terme générique, isomère de stéréochimie.

Épimère: deux molécules dont la configuration absolue d'un seul C* diffère (s'emploie dans le cas où les molécules présentent plus de deux C*)

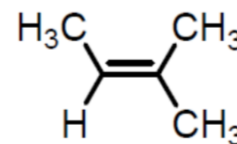
Énantiomères: deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir. Configurations totalement opposées.

Mélange racémique: composé à parts égales (50-50) des deux énantiomères d'une substance chirale.



➤ La configuration relative, Z/E

Elle concerne les molécules qui présentent une **double liaison C=C** (rarement avec les hétéroatomes) et dont les substituants sont différents deux à deux. On comprend que pour passer d'un isomère à l'autre, il est nécessaire de rompre le **système π** de la double liaison, d'où une demande énergétique plus importante que lors d'un changement de conformation.



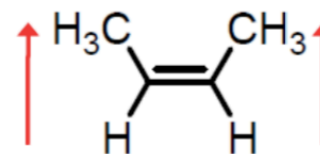
Cette double liaison ci-contre est tri-substituée par le même groupement d'atome : CH₃. Quand il n'y a pas de différence d'un même côté de la double liaison, on n'a pas de configuration Z/E.

Comment déterminer si notre molécule est Z ou E ?

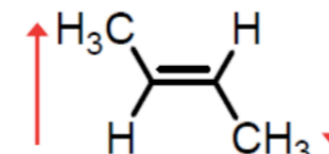
On reprend le principe de **CIP, Cahn-Ingold-Prelog** :

- On se place d'un côté de la double liaison, on regarde quel est le groupement avec le plus faible nombre atomique et le plus élevé.
- On trace des flèches du plus faible au plus élevé.
- On fait de même de l'autre côté.

-> Si les flèches vont dans le même sens = Zusammen (ensemble), la configuration est Z, si elles sont opposées = Entgegen, E.



Isomère Z
(*zusammen* : ensemble)



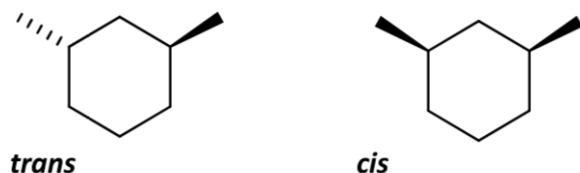
Isomère E
(*entgegen* : opposés)

➤ La configuration relative, CIS/TRANS

Lorsque plusieurs substituants sont placés sur un **cycle** on peut comparer la position relative des substituants par rapport au plan moyen du cycle ;

-> **configuration relative**.

- On utilisera **trans** si les substituants sont de part et d'autre de ce cycle
- On utilisera **cis** si les substituants sont du même côté du plan



Attention : on ne possède pas d'information sur la configuration **absolue** (R ou S) des carbones asymétriques. C'est bien la configuration **RELATIVE** !

Importance de la chiralité en chimie médicinale :

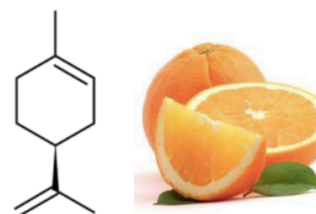
Les récepteurs biologiques sont des protéines constituées d'acides aminés chiraux. Les deux complexes qui peuvent se former entre un récepteur et deux molécules énantiomères sont des diastéréoisomères, caractérisés par des énergies et des propriétés physico-chimiques différentes. Les constantes de dissociation des deux complexes peuvent donc aussi être différentes, voire même impliquer des sites d'affinité différents.

- **Eutomère** : énantiomère actif
- **Distomère** : énantiomère qui n'a pas les propriétés recherchées
- **Rapport eudismique** : rapport d'efficacité de deux énantiomères.

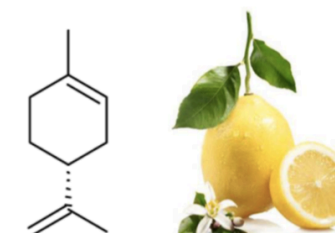
Les récepteurs biologiques sont des molécules chirales : ils répondent différemment aux énantiomères d'une même molécule, la réponse biologique étant fonction de la nature des interactions établies.

Propriétés organoleptiques : Énantiomères du limonène

S-limonène : odeur d'orange

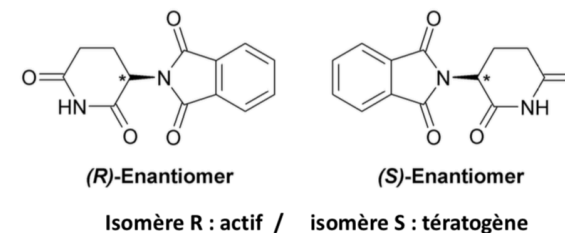


R-limonène : odeur de citron



Un distomère peut être une molécule inactive donc inutile mais il peut aussi arriver qu'il s'agisse d'un composé toxique.

Propriétés thérapeutiques et toxicité : L'exemple de la thalidomide prescrite sous forme racémique dans les années 60 est resté tristement célèbre. Prescrit comme sédatif et anti-nauséeux chez la femme enceinte. Entre 10 000 et 20 000 enfants très sévèrement atteints. Les deux énantiomères s'équilibrent en moins de 10 minutes dans le sang.



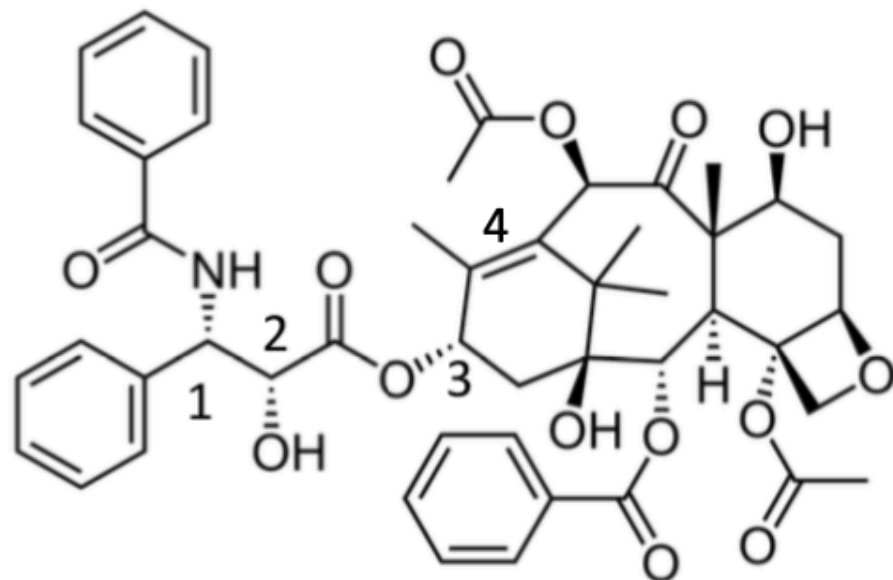
Médicaments sur le marché : environ 1/3 des molécules médicaments sont chirales et 9 sur 10 des médicaments les plus vendus ont un principe actif chiral.

Application :

Donner les configurations absolues des atomes de carbone 1, 2 et 3.

Donner la configuration relative de la double liaison de l'alcène 4.

Réponses tout en bas ☺



Taxol (paclitaxel)
anticancéreux

Pour la correction détaillé go Diapo TTR Cours 1 Diapo 52

Réponses : 1. S // 2. R // 3. S // 4. E

Dédicaces :

Bravo à vous pour avoir terminé cette fiche, pensez surtout à vous entraîner sur les configurations R/S et vous aurez déjà 2 ou 3 items du concours ! Voilà en prime une belle photo de vos tuteurs en grosse randonnée ~~par~~ (pas du tout).



Dédicace à mes parents pour tout leur soutien.

À mes fillots Diego, Jazz, Maxime, Rahma, Maxence et Eslem : avec Océane on vous souhaite le meilleur pour cette année !

À Marie G. qui va tout défoncer et qui ne chantera pas toute seule du Columbine au Crossover !!

À tous les gens qui bossent au Co-Learning de Montebello, c'est le repère.

À la team Kem's Land vouée à faire de très grandes choses !

À la team MTB, on va mettre le zga !

BONUS FIN DE DÉDI : Parce que cette photo de votre tutrice d'histo ne doit pas tomber dans l'oublié :

